

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2014/2015

AS ADIPOCINAS NA GRÁVIDA DIABÉTICA E NO CRESCIMENTO FETAL

AUTOR

Ana Rita Vidal Sarabando

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº aluno: 200903510

Endereço eletrónico: sarabandorita@gmail.com

ORIENTADOR

Joaquim de Jesus Gonçalves

Grau Académico: Professor Auxiliar Convidado da disciplina de Obstetrícia do MIM do ICBAS/CHP

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduado

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

RESUMO

As adipocinas possuem várias funções, algumas ainda incompletamente esclarecidas. Investigações recentes têm-se focado no seu papel na insulinoresistência durante a gravidez. A prematuridade e a restrição do crescimento intrauterino interferem com a aquisição de tecido adiposo pelo feto, e possivelmente com as concentrações de adipocinas, perturbando as funções metabólica e endócrina.

Pretende-se abordar algumas das adipocinas mais debatidas até ao momento, incluindo o seu papel fisiopatológico no organismo e as suas alterações durante a gravidez. Pretende-se ainda apurar qual o papel das mesmas na Diabetes e no crescimento fetal.

A leptina tem um papel ativo na mobilização de reservas lípidas da mãe para o feto. A sua expressão placentar parece estar aumentada na Diabetes Gestacional, em condições de hipoxia e inflamação. Na restrição do crescimento intrauterino não há consenso. A maioria dos estudos deteta expressão diminuída do gene placentar da adiponectina na Diabetes Gestacional e valores plasmáticos maternos diminuídos. Na restrição do crescimento permanecem dúvidas. Quanto à resistina, na Diabetes Gestacional os dados são contraditórios e na restrição do crescimento parece não sofrer alterações. A visfatina parece ter um papel insulinomimético durante a gravidez, sendo relatados valores contraditórios em grávidas diabéticas. O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-6 estão aumentados na gravidez e na Diabetes Gestacional, provavelmente devido ao *stress* oxidativo e às alterações inflamatórias induzidas pela hiperglicemia. Os valores plasmáticos maternos destas três últimas adipocinas parecem estar elevados em situações de restrição do crescimento intrauterino.

Os dados existentes são contraditórios. No entanto, para além dos riscos maternofetais, a Diabetes Gestacional está associada ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, e a restrição do crescimento intrauterino comporta risco metabólico acrescido para a vida do indivíduo que está ser gerado. Assim, a investigação da relação adipocinas – insulina – crescimento fetal, deve manter-se pelo potencial de gerar terapêuticas alvo.

PALAVRAS-CHAVE: Adipocina, Adiponectina, Diabetes Gestacional, Fator de Necrose Tumoral- α , Interleucina-6, Leptina, Resistina, Restrição do Crescimento Intrauterino, Visfatina.

ABSTRACT

Adipokines have a lot of functions, some of them not fully understood. Recent investigations have focused its role in insulinresistence during pregnancy. Prematurity and intrauterin growth restriction interfere with the acquisition of adipose tissue by the fetus, and possibly with the plasmatic concentrations of adipokines, disturbing the metabolic and endocrine functions.

The aim is first to approach some of the adipokines most debated till now, including it's physiological role in the basal state and during pregnancy, and secondly, to investigate it's role on Diabetes and fetal growth.

Leptin has an active role in the mobilization of the lipid pool from the mother to the fetus. Its placentar expression seems to be increased during hipoxia or inflammation. In intrauterino growth restriction there is no consensus. The majority of the publications detects decreased expression of the adiponectin placentar gene on Gestational Diabetes and inalterated mother plasmatic values. In growth restriction there are still doubts. As to resistin, in Gestational Diabetes the existing data is contradictory and in growth restriction it seems not to be altered. Visfatin seems to have an insulin-mimetic role during pregnancy, but the values during diabetic pregnancies are contradictory. The tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are increased during pregnancy and in Gestational Diabetes, probably due to oxidative *stress* and inflammatory changes induced by hyperglycemia. The mother plasmatic values of the last three adipokines seem to be increased in growth restriction situations.

The existing data is contradictory. However, besides maternal-fetal risk, Gestational Diabetes is associated with the posterior development of Diabetes Mellitus type 2, and intrauterine growth restriction provides metabolic risk for the life of individual that is being generated. Thus, the adipokines – insulin – fetal growth investigation shall be continued beacause of the potential to create new target therapies.

KEY-WORDS: Adipokine, Adiponectin, Gestational Diabetes, Interleukin-6, Intrauterine Growth Restriction, Leptin, Resistin, Tumor Necrosis Factor- α , Visfatin.

LISTA DE ABREVIATURAS

DG – Diabetes Gestacional

DM – Diabetes Mellitus

Il-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

RCIU – Restrição do Crescimento Intrauterino

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

INTRODUÇÃO

TECIDO ADIPOSEO: ÓRGÃO METABÓLICO

Na última década tem-se vindo a descobrir o papel endócrino do tecido adiposo ao qual se dá cada vez mais importância. Esta descoberta veio revolucionar o conceito de tecido adiposo, que deixou de ser apenas um órgão armazenador e fornecedor de energia, para passar a ser um órgão com papel na regulação metabólica do organismo através da secreção de hormonas, denominadas adipocinas. Já foram identificadas diversas adipocinas com uma grande variedade de funções, relacionadas nomeadamente com a homeostasia energética, a sensibilidade à insulina, o metabolismo lipídico, a inflamação e a imunidade. Hoje em dia, a desregulação das adipocinas é reconhecida como um fator importante na patogénese da insulinoresistência e das doenças metabólicas (1,2).

ADIPOCINAS E GRAVIDEZ

A gravidez é um período marcado por mudanças profundas no estado metabólico e hormonal da mulher. A habilidade para regular o balanço de nutrientes durante este período é essencial para a mãe e para o feto. A insulina é um dos reguladores chave do metabolismo e as alterações da sensibilidade à insulina e à sua capacidade para controlar os níveis de glicemia, gordura corporal e níveis proteicos durante a gravidez estão bem documentadas, principalmente nos estádios mais avançados da gravidez. Apesar dos mecanismos que levam à alteração da responsividade do tecido adiposo à insulina ainda não estarem totalmente esclarecidos, as hormonas placentárias e o aumento da adiposidade materna estão relacionados com este fenómeno (3). Investigações mais recentes têm-se focado no papel das adipocinas na insulinoresistência durante a gravidez, dado que estas também são produzidas pela placenta e estão presentes no ambiente intrauterino (4,5). Nesta sequência têm sido implicadas no desenvolvimento da Diabetes Gestacional (DG), apesar de ainda existirem muitos dados contraditórios.

Tem vindo a ser descoberto um conjunto de evidências que sugere que o tecido adiposo possa ter um papel importante na ligação entre um desenvolvimento fetal comprometido e o aparecimento de doenças metabólicas em adulto (6,7). No feto, o desenvolvimento intrauterino do tecido adiposo ocorre em duas fases: uma de maturação, que ocorre maioritariamente no segundo trimestre, e uma de acumulação, que se dá no terceiro trimestre. O perfil de expressão das adipocinas fetais desenvolve-se em paralelo à

maturação do tecido adiposo, sendo que, por exemplo, a leptina é expressa em estádios tardios da gravidez e a adiponectina somente por adipócitos maduros (8). A idade gestacional e o crescimento intrauterino têm um papel importante na maturação e acumulação do tecido adiposo, o que influencia o perfil de secreção das adipocinas. Assim, tanto a prematuridade como a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) interferem com a aquisição de tecido adiposo pelo feto e podem perturbar as suas funções metabólica e endócrina, prejudicando a adaptação após o nascimento. As crianças que tiveram RCIU, ou que nasceram prematuras, apresentam um aumento da gordura abdominal, mesmo que não tenham excesso de peso, e têm ainda um risco acrescido de desenvolver insulinoresistência e outras anormalidades metabólicas (9,10).

Nesta revisão bibliográfica pretende-se fazer uma abordagem da literatura publicada sobre algumas das adipocinas mais debatidas, o seu papel fisiopatológico e a sua regulação no organismo. É também objetivo comparar os valores basais das adipocinas com os valores durante a gravidez, tanto a nível materno como fetal, e a sua relação com a idade gestacional e complicações, como a DG e a RCIU.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na Pubmed – Medline e através das ferramentas de pesquisa da Biblioteca Virtual da Universidade do Porto, entre 1993 e fevereiro de 2015. As palavras-chave utilizadas foram “adipocinas”, “leptina”, “adiponectina”, “resistina”, “visfatina”, “TNF- α ” e “IL-6” e a junção de cada uma destas palavras com “Diabetes”, “Diabetes Gestacional” e “Restrição do Crescimento Intrauterino” (os termos foram pesquisados em inglês). Foi feita uma seleção dos artigos encontrados com base no título e nos conteúdos do resumo. Foram selecionados artigos escritos em língua inglesa e portuguesa. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

LEPTINA

Foi o isolamento do gene da leptina em 1994 que permitiu o reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino. Estudos em ratinhos incapazes de secretar leptina, mostraram que a deficiência em leptina levava a hiperfagia, insulinoresistência, disfunção reprodutora e obesidade (11).

A visão mais atual desta adipocina é a de que é libertada para a circulação em níveis proporcionais às reservas lipídicas e atua a nível cerebral e noutros tecidos, participando num mecanismo de feedback negativo relacionado com a manutenção da homeostasia energética. Os efeitos *major* da leptina são mediados pela ação direta e indireta em neurónios dos núcleos arqueado e ventromedial hipotalâmicos, que regulam a ingestão alimentar. Através da hiperpolarização e da estimulação/inibição da expressão de determinados peptídeos por estes neurónios, a leptina inibe a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético total (12,13). A leptina tem também efeitos diretos em tecidos periféricos, nomeadamente nas células β pancreáticas, no músculo e no fígado, reduzindo os níveis lipídicos intracelulares e aumentando assim a sensibilidade à insulina. No músculo, estimula a oxidação de ácidos gordos, o que também aumenta a sensibilidade à insulina, sendo que algumas destas ações são parcialmente mediadas pela ativação simpática central de recetores adrenérgicos (14). Possui ainda funções relacionadas com a reprodução, a angiogénese, a resposta imune, o controlo da pressão sanguínea e a osteogénese (15).

O uso da leptina enquanto co-tratamento para a obesidade tem vindo a ser estudado, mas ainda não se chegou a um consenso sobre se esta é útil ou não neste contexto, dada a existência de resultados contraditórios nos ensaios realizados (16,17). São necessários mais estudos que combinem uma dieta e um programa de exercício físico, com e sem a leptina como suplemento, para se chegar a uma conclusão.

LEPTINA E GRAVIDEZ

A placenta humana produz e secreta leptina, tendo também recetores para esta adipocina. A secreção é feita tanto para a circulação materna como para a fetal, tornando a placenta uma fonte importante de leptina durante a gravidez, sendo que os seus níveis aumentam significativamente, independentemente do Índice de Massa Corporal (IMC), e diminuem rapidamente após o parto (18).

A produção de leptina é estimulada pelo Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e pela Interleucina-6 (IL-6). Durante a gravidez, a leptina regula o crescimento da placenta, a transferência de nutrientes, a angiogênese, a maturação pulmonar e a invasão pelo trofoblasto. Assim sendo, uma das funções da leptina durante a gravidez é mobilizar as reservas lipídicas da mãe e aumentar a disponibilidade e transferência placentária dos substratos lipídicos para o feto (5).

O aumento dos níveis de leptina com a progressão da gravidez tem sido justificado como efeito do aumento da idade gestacional e do crescimento fetal (19,20). Em concordância, os autores Lo, H.-C. et al. (2002), descreveram uma correlação entre a leptina e o peso e comprimento fetais, enquanto fator preditor dos mesmos (19). Por outro lado, segundo Zavalza-Gómez et al. (2008), os níveis de leptina não se correlacionam com o peso fetal, mas sim com a massa gorda materna durante a gravidez e no pós-parto e, quando elevados, podem traduzir um estado de resistência à própria leptina (21).

A heterogeneidade das condições patológicas associadas a modificações nos níveis de leptina placentar sugere que os mecanismos regulatórios são específicos de cada situação. Tanto a insulina como a hipoxia são estímulos *major* do gene da leptina (22,23). A insuficiência placentar está associada a um aumento da produção de leptina, sugerindo que esta pode ser um índice de *stress* fetal, resposta inflamatória e disfunção da placenta (24). A leptina parece ainda ter um papel autócrino na placenta, e uma invasão ou proliferação trofoblástica anormal está associada a liberação anormal da mesma, sugerindo que esta pode estar diretamente envolvida no crescimento da placenta (25).

Foram reportados resultados contraditórios relativamente aos níveis de leptina no cordão umbilical, entre recém-nascidos do sexo masculino e feminino (26,27). É interessante notar que este dimorfismo sexual foi demonstrado exclusivamente em recém nascidos de termo, enquanto que em recém nascidos pré-termo esta correlação não foi encontrada (27). Assim sendo, este fenómeno parece desenvolver-se num estágio tardio da gravidez. Podemos concluir que, ausência de grandes diferenças entre o peso e o índice ponderal de ambos os sexos, existe uma maior quantidade de tecido adiposo no sexo feminino já nos estádios finais da gravidez, que permanece ao nascer e durante toda a vida (27,28).

LEPTINA E DIABETES NA GRAVIDEZ

Há muita controvérsia relativamente aos níveis de leptina plasmáticos maternos na DG. Já foram relatados níveis aumentados (29–34), inalterados (35–40) ou reduzidos (41),

comparando com gestações de não diabéticas. Esta diferença nos resultados encontrados pode ser devida à diferente temporalidade das colheitas e diferentes sensibilidades dos imunoensaios. De qualquer forma, a DG está associada a um aumento da expressão da leptina placentar (25,42) e a um aumento da produção de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) (29). A elevação das concentrações de leptina pode assim representar um estado pró-inflamatório e de resistência à insulina.

LEPTINA E RCIU

Segundo Yildiz et al. (2002), a RCIU está associada a níveis baixos de leptina em grávidas normotensas e nos seus recém-nascidos (43), sugerindo uma diminuição da responsividade placentar por redução da sua perfusão.

Pelo contrário, outros estudos documentaram concentrações plasmáticas maternas aumentadas de leptina em gestações com RCIU, possivelmente refletindo a severidade associada à disfunção da placenta ou a uma estratégia intrínseca da mesma, que se traduz numa maior produção de leptina como mecanismo compensatório (44–46).

Uma explicação possível para estes resultados contraditórios pode estar no facto de que a metodologia varia entre os estudos, assim como a sensibilidade dos imunoensaios. No entanto, a grande maioria dos estudos detetou que a leptina estava elevada nas gestações com RCIU, o que pode ser um dado útil para investigação futura e adoção de estratégias preventivas. Relativamente aos níveis de leptina nos cordões umbilicais de recém-nascidos com RCIU, os resultados publicados são ainda discrepantes. Alguns autores relatam valores diminuídos enquanto outros descrevem níveis aumentados (45,46), o que demonstra a necessidade de consolidar a investigação nesta área.

ADIPONECTINA

A adiponectina é produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo e exerce os seus efeitos benéficos através de ações nos vasos, no tecido músculo-esquelético e no fígado, tendo propriedades anti-inflamatórias, antiateroscleróticas e relacionadas com a sensibilidade à insulina. Relativamente a esta última, estimula a absorção da glicose e a oxidação de ácidos gordos no músculo, e no fígado reduz a expressão das enzimas envolvidas na gluconeogénese (47).

Existe uma forte correlação negativa entre a concentração plasmática de adiponectina e o IMC: os níveis de adiponectina estão significativamente diminuídos em indivíduos obesos (48,49) e aumentam com a perda de peso (2,50).

Em estudos sobre obesidade, a adiponectina mostrou melhorar a sensibilidade à insulina em todo o organismo, sendo que a hipoadiponectinemia se correlaciona com insulinoresistência, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e doença vascular coronária (2,50–52).

ADIPONECTINA E GRAVIDEZ

A adiponectina e os seus recetores foram encontrados na placenta de humanos e de ratos, e no útero de suínos (53,54). Na placenta humana a sua secreção é regulada por várias citocinas incluindo o TNF- α , o interferon γ , a IL-6 e a leptina.

Foi demonstrada uma correlação positiva entre expressão genética placentar da leptina e da adiponectina, o que sugere uma relação entre as duas adipocinas na placenta (55).

Em estudos com animais e seres humanos, foram encontrados níveis de adiponectina reduzidos (56,57) ou inalterados (58) durante a gravidez normal. A diminuição da adiponectina está significativamente associada aos níveis basais de insulina e à diminuição da sensibilidade à mesma observada durante a gravidez (56,57), enquanto as concentrações inalteradas podem ser explicadas por um mecanismo protetor independente contra o aumento gradual da resistência à insulina ou alteração da sua regulação (58). É preciso ter em conta os possíveis viéses relacionados com o tamanho das amostras e com fatores confundidores que nem sempre terão sido tidos em conta (ex. idade, hábitos tabágicos, história obstétrica).

Relativamente aos valores encontrados no cordão umbilical, estes aumentam ao longo do terceiro trimestre de gravidez, coincidindo com a acumulação de tecido adiposo pelo feto. Este aumento nos níveis de adiponectina com o ganho de gordura corporal é o oposto do que acontece nos adultos, indicando que o feedback negativo do aumento do tecido adiposo na secreção de adiponectina está ausente no feto. Este facto pode esclarecer os valores relativamente mais altos de adiponectina no feto relativamente ao adulto, e é benéfico para a absorção de glicose, dado o efeito insulino-sensibilizante da adiponectina (apesar de este efeito ainda não estar completamente esclarecido no ambiente intrauterino) (59,60).

Foi demonstrada uma correlação entre a concentração de adiponectina e a idade gestacional. Já a relação entre a adiponectina e o peso fetal não é encontrada uniformemente na literatura pesquisada (27,61).

Nos cordões umbilicais de recém-nascidos de termo não foram encontradas diferenças nos níveis de adiponectina entre o sexo masculino e o feminino (27,60).

ADIPONECTINA E DIABETES NA GRAVIDEZ

Apesar de alguns estudos não relatarem nenhuma diferença na libertação de adiponectina pela placenta e tecido adiposo entre mulheres com gestações normais e mulheres com DG (38,39,62,63), a maioria dos estudos deteta que a expressão do gene placentar da adiponectina está diminuída em placentas de grávidas diabéticas, assim como os seus níveis plasmáticos maternos (29,33,34,37,64–74). A diminuição da concentração plasmática materna de adiponectina está também associada a aumento do risco de macrosomia fetal na DG (75) e a estados de inflamação subclínica (76) com aumento dos níveis de TNF- α (inibidor da síntese de adiponectina) (77). Quando os níveis plasmáticos de adiponectina no primeiro trimestre da gravidez estão baixos, estes permitem prever o desenvolvimento de DG meses antes do seu diagnóstico, independentemente do IMC materno (73,78–82), e podem ainda ajudar a explicar a elevada taxa de progressão para DM tipo 2 (72).

ADIPONECTINA E RCIU

Um estudo que revelou níveis baixos de adiponectina em situações de RCIU, justificou estes resultados com a possibilidade de os mesmos refletirem um estado inflamatório e de *stress* crónico, que predispõe ao desenvolvimento de insulinoresistência (44). Um outro estudo caso-controlo detetou também níveis mais baixos de adiponectina nas grávidas em situação de RCIU do que no grupo controlo e sugeriu a possibilidade da relação entre níveis baixos de adiponectina e o remodelamento vascular (46).

Pelo contrário, Fasshauer et al. (2007) sugeriram que não existem alterações significativas nos níveis plasmáticos de adiponectina nas gestações com RCIU (83).

RESISTINA

Esta adipocina foi descrita em 2001, quando se demonstrou uma relação entre a resistina e a resistência à insulina induzida pela obesidade em estudos com modelos animais (84).

É expressa tanto pelo tecido adiposo, como em monócitos e macrófagos, e vários estudos já demonstraram que os seus níveis plasmáticos são proporcionais ao grau de adiposidade (84–86). Esta adipocina também induz inflamação, disfunção endotelial, trombose, angiogénese e disfunção das células do músculo liso (87).

Estudos com modelos animais demonstraram que a resistina tem um papel na homeostasia glicémica, sendo que a sua infusão ou sobre-expressão levam a hiperglicemia, nomeadamente, pelo aumento da produção hepática de glicose (88,89). Em modelos com roedores, a administração de resistina diminuiu a absorção de glicose mediada pela insulina, levando a insulinoresistência (88). Reduzindo os níveis plasmáticos de resistina também os níveis de glicemia baixam e a resposta à insulina é restaurada (84,88,90).

Mais recentemente, foi descoberto que a resistina tem efeitos a nível do metabolismo lipídico em ratos: ao induzir hiperresistenemia por administração adenoviral, os níveis de triglicéridos aumentam. Estes resultados sugerem que a resistina pode promover a insulinoresistência ao aumentar as reservas de triglicéridos no músculo e no fígado (91,92).

No entanto, a importância da resistina nos seres humanos é menos clara, dado que os resultados dos estudos realizados são mais controversos relativamente à correlação entre os níveis plasmáticos de resistina e a sensibilidade à insulina (93,94). Ainda assim, já foi relatada uma associação positiva entre a concentração plasmática de resistina e marcadores de obesidade, de insulinoresistência e de inflamação (87), como por exemplo, tendo um papel estimulador na síntese de IL-6 e TNF- α (95). Na literatura também se encontram evidências da relação entre a resistina e o desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca (96).

RESISTINA E GRAVIDEZ

Recentemente foi descoberta a produção de resistina pela placenta e os seus níveis placentares e plasmáticos aumentam ao longo da gravidez, com valores máximos no terceiro trimestre (62,97). A resistina parece ter um papel importante na regulação do

metabolismo materno e a sua libertação pela placenta é estimulada pela insulina (62). O aumento nos níveis plasmáticos desta adipocina parece contribuir para a diminuição da sensibilidade à insulina na segunda metade da gravidez, assim como para a hiperglicemia pós-prandial (97,98). Não foi encontrada relação entre o IMC e a concentração plasmática de resistina durante a gravidez (98).

Ng et al. (2005) encontraram valores baixos de resistina nos cordões umbilicais de recém-nascidos pré-termo comparando com recém-nascidos de termo, estabelecendo a associação entre os valores de resistina, a idade gestacional e os índices antropométricos. Concentrações elevadas de resistina podem ser vantajosas para os recém-nascidos, pela promoção de produção de glicose evitando hipoglicemias pós-parto (99).

RESISTINA E DIABETES NA GRAVIDEZ

Relativamente à DG, existem resultados contraditórios na literatura.

Segundo Lappas et al. (2005), não foram detetadas diferenças na libertação de resistina pelo tecido adiposo, placenta e membranas fetais entre mulheres com gestações normais e mulheres com DG (62). Também em concordância, já foi reportado em animais (100) e em humanos (34,79,80,101,102) que os valores de resistina nas gestações complicadas por DG não divergem significativamente, comparando com grávidas controlos. No entanto, outros investigadores documentaram níveis de resistina elevados nas gestações com DG, o que suporta o estado de insulinoresistência na DG (103,104). Pelo contrário, já foram documentados níveis mais baixos de resistina na DG, com uma queda maior após o parto do que em grávidas com tolerância normal à glicose (105). No seguimento destes resultados contraditórios, podemos concluir que a resistina não pode ser usada como marcador preditor do desenvolvimento de DG.

A origem das discrepâncias nos resultados obtidos não é clara, mas as diferenças no tamanho das amostras e na metodologia e planeamento dos estudos podem ter contribuído para as mesmas.

RESISTINA E RCIU

Não foram demonstradas diferenças entre as concentrações da resistina materna na gravidez normal e na gravidez com RCIU (106). Do mesmo modo, em outra publicação, a

expressão da resistina mostrou-se inalterada nas placentas de gestações com RCIU, sugerindo que a resistina não tenha um papel regulador na RCIU (55).

VISFATINA

A visfatina é uma adipocina que foi descrita recentemente, expressa em maior quantidade pelo tecido adiposo visceral do que pelo tecido subcutâneo. Segundo alguns autores, promove a adipogênese, tem um efeito insulinomimético (107) e uma ação pró-inflamatória (108). No entanto, ainda há muita controvérsia relativamente à contribuição da visfatina, com origem na gordura visceral, para os níveis plasmáticos totais de visfatina no ser humano (109) e o seu papel fisiopatológico permanece algo desconhecido (109,110). Enquanto alguns estudos documentaram um aumento da visfatina circulante relacionado com a obesidade e com estados de insulinoresistência, como na DM tipo 2 e na síndrome metabólica (107,111,112), outros estudos não encontraram relação entre os níveis circulantes de visfatina e a sensibilidade à insulina (113,114).

VISFATINA E GRAVIDEZ

Já foi documentada a presença de visfatina nas membranas fetais e na placenta (115). Através de técnicas de imunohistoquímica detetou-se a elevada expressão de visfatina nos capilares do endotélio fetal, o que sugere que a visfatina tenha um papel no transporte da glicose da circulação materna para a circulação fetal (115). Recentemente descobriu-se que, na placenta, a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da visfatina está significativamente relacionada com a expressão do mRNA do TNF- α e IL-6 (113).

A concentração plasmática materna de visfatina não diverge significativamente entre mulheres no terceiro trimestre de gravidez e mulheres não grávidas, o que sugere que a produção placentar desta adipocina não contribua para os níveis plasmáticos maternos da mesma (116). Por outro lado, também existem dados de que estes níveis vão aumentando gradualmente ao longo da gravidez, provavelmente para compensar o aumento gradual de resistência à insulina (117). Uma hipótese já considerada é a de que a visfatina atue localmente de forma autócrina/parácrina e não como uma hormona, dado que foram detetados níveis sete vezes mais elevados desta citocina no omento de mulheres grávidas, mas apenas uma pequena elevação nos níveis plasmáticos, comparando com mulheres não grávidas (115). Também já foi documentado que a visfatina está presente no cordão

umbilical em quantidades substanciais, provavelmente derivada da produção placentar (118).

Por último, um outro estudo detetou que a concentração plasmática de visfatina no primeiro trimestre da gravidez pode prever positivamente a sensibilidade à insulina no segundo trimestre, apesar de esta associação desaparecer em estádios mais avançados da gravidez, possivelmente devido a um aumento na secreção de visfatina de uma fonte adicional para além do tecido adiposo, como sendo a placenta (117). Pode especular-se que a visfatina atue como um agente insulinomimético, melhorando a sensibilidade à insulina no segundo e terceiro trimestres da gravidez, mas são necessários mais estudos que comprovem este papel, devido às atuais inconsistências.

A identificação de preditores de sensibilidade à insulina, como as adipocinas, pode elucidar os mecanismos da patogénese de insulinoresistência e levar a métodos de prevenção das complicações da Diabetes na gravidez.

VISFATINA E DIABETES NA GRAVIDEZ

Apesar de alguns investigadores terem reportado níveis diminuídos de visfatina durante o terceiro trimestre em grávidas com DG (119–121), outros demonstraram níveis aumentados, que se pensa estarem relacionados com um agravamento da intolerância à glicose no terceiro trimestre de gravidez (122,123). Existem ainda estudos caso-controlo que relatam valores semelhantes entre gestações normais e gestações complicadas por DG (34,101). Estes dados divergentes podem dever-se a diferenças no planeamento e nos métodos dos estudos, dado que o tamanho da amostra, a idade gestacional aquando da entrada no estudo, o IMC e a especificidade dos imunoensaios diferem entre eles.

Parece fazer sentido que a elevada concentração plasmática materna de visfatina aumente nos casos de DG para contrariar os níveis elevados de glicose e a insulinoresistência que se observam nestas situações. Três hipóteses já foram propostas para explicar estes níveis de visfatina: o comprometimento da sua função nos tecidos alvo, a desregulação da sua biossíntese e/ou a ocorrência desta elevação em resposta à hiperglicemia (124). Por outro lado, sabe-se que o TNF- α promove a expressão da visfatina a nível placentar (125), e que na DG o TNF- α está aumentado (126). Sendo assim, a placenta pode ser a fonte dos níveis elevados de visfatina observados na DG.

Pode-se especular que, dado a visfatina melhorar a tolerância à glicose através dos seus efeitos insulinoiméticos (107), exista um mecanismo de feedback negativo nas gestações complicadas por situações de insulinoresistência, que leva ao aumento da sua concentração plasmática. No entanto, ainda há muitas discrepâncias na literatura acerca dos valores plasmáticos maternos de visfatina durante a gravidez, possivelmente devido a grande variabilidade da mesma ao longo da gravidez ou devido à sua ação autócrina/parácrina (115).

VISFATINA E RCIU

Foi demonstrado que a concentração plasmática materna de visfatina está elevada em gestações de termo com RCIU, sugerindo que a visfatina possa vir a ser um novo marcador precoce deste distúrbio (83,127) e apresente valor prognóstico relacionado com o desenvolvimento de insulinoresistência e DM tipo 2 nesta população (127). Duas hipóteses propostas para estes valores são o aumento do tecido adiposo visceral e a alteração do desenvolvimento do tecido adiposo fetal nas situações de RCIU, que podem levar à predisposição para um estado de insulinoresistência e ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica (127). Estes dados apoiam o uso da visfatina como marcador precoce de prognóstico nestes indivíduos, sendo necessária no entanto mais investigação para se chegar a conclusões concretas.

TNF- α

O TNF- α é uma citocina multipotencial com várias funções imunológicas.

Em 1993 foi proposto que esta citocina pró-inflamatória, também secretada pelo tecido adiposo, fosse a ligação molecular entre obesidade e insulinoresistência porque, de facto, no estudo publicado nesse ano, a neutralização do TNF- α num estudo com ratos obesos diminuiu a insulinoresistência (por aumento da absorção periférica de glicose) (128). O TNF- α diminui a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e inibe a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Tem vindo a ser sugerido que, em ratos obesos, a produção de TNF- α pela gordura depositada nas arteríolas iniba a síntese de óxido nítrico, o que resulta em vasoconstrição sem este elemento opositor – sinalização “vasócrina” (129). Estes resultados sugerem uma homologia entre a gordura periarteriolar e a gordura visceral, que pode relacionar a gordura visceral com a insulinoresistência e a doença vascular.

A ativação inflamatória endotelial correlaciona-se com a obesidade através da secreção aumentada de citocinas como a IL-6 e o TNF- α e, em concordância, a perda de peso leva à diminuição dos seus níveis (130). Há vários mecanismos relacionados com a libertação de TNF- α que podem interatuar de forma a causarem insulinoresistência relacionada com a obesidade: entre eles, o aumento da lipólise com consequente aumento da libertação de ácidos gordos livres pelo tecido adiposo, a redução da síntese de adiponectina e a inibição da sinalização intracelular iniciada pela ligação da insulina ao seu recetor, devido a uma ação inibitória do TNF- α nessa mesma cascata intracelular (131,132).

IL-6

Esta citocina tem um efeito pró-inflamatório e participa em situações de defesa do hospedeiro e de lesão tecidual. É secretada por vários tipos de células, desde células imunitárias, fibroblastos, células endoteliais, músculo-esqueléticas e adipócitos, sendo que 15-35% é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo e deste, a maioria pelo omento (133–135).

A concentração plasmática de IL-6 correlaciona-se positivamente com a hipertensão arterial, a obesidade e a insulinoresistência em humanos, podendo traduzir-se como preditor de mortalidade cardiovascular (136). A perda de peso leva a reduções significativas dos níveis de IL-6 no tecido adiposo e no plasma (137,138). Entre os mecanismos relacionados com a resistência à insulina observada em situações de IL-6 elevada, parecem estar o aumento dos ácidos gordos livres circulantes e a redução da secreção de adiponectina (137). A IL-6 também está relacionada com a insulinoresistência em doentes com níveis de inflamação elevados como consequência de patologia oncológica (139).

TNF- α /IL-6 E GRAVIDEZ

O aumento da produção de TNF- α pela placenta tem vindo a ser relacionado com insulinoresistência na gravidez (126,140).

O mRNA e a proteína TNF- α são expressos na placenta e útero humanos. *In vitro*, a maioria do TNF- α (cerca de 94%) é libertada para a circulação materna, enquanto que apenas cerca de 6% são libertados para a circulação fetal (140).

TNF- α /IL-6 E DIABETES NA GRAVIDEZ

Já vários estudos demonstraram que os níveis plasmáticos maternos de TNF- α e IL-6 estão aumentados na DG (33,63,126,140–144), possivelmente devido ao *stress* oxidativo e às alterações inflamatórias induzidas pela hiperglicemia. Relativamente a este aspeto, têm-se considerado hipóteses de que o TNF- α exerça efeitos inibitórios na secreção da insulina e na captação da glicose regulada pela insulina, contribuindo assim para a hiperglicemia sustentada (63).

No entanto, também existem controvérsias neste ramo, dado que a existência de diferenças na expressão placentária de TNF- α entre grávidas com DG e grávidas controlo não é consensual (145).

TNF- α /IL-6 E RCIU

Segundo resultados publicados, o TNF- α está elevado em gestações com RCIU e insuficiência placentar, mas os seus níveis mantêm-se inalterados em situações com perfusão normal da placenta. Poderia assim considerar-se utilizar este dado para identificar casos de RCIU com disfunção placentar (146,147). A secreção aumentada de TNF- α pela placenta foi demonstrada em situações de restrição do crescimento fetal, estando relacionada com o aumento da vasoconstrição no leito vascular feto-placentar (148). De forma semelhante, também em situações de RCIU foram encontrados níveis maternos aumentados de IL-6 (149), apesar de outros estudos não confirmarem estes dados (150). Dados mais recentes relatam valores elevados de TNF- α e IL-6 nas RCIU, em comparação com gestações controlo (46). A justificação para estes valores pode envolver a resposta à hipoxia (insulinorresistência muscular de forma a poupar glicose para o metabolismo cerebral) ou ocorrer como consequência da redução da adiponectina (46). Por último, estudos com citotrofoblastos demonstraram uma taxa mais elevada de apoptose induzida pelo TNF- α em gestações com RCIU, comparando com gestações não complicadas (151).

Tabela 1. Adipocinas, os seus efeitos metabólicos em humanos e as suas alterações plasmáticas em gestações complicadas (Diabetes e RCIU).

ADIPOCINA	EFEITO METABÓLICO	DIABETES NA GRAVIDEZ (concentração plasmática materna)		RCIU (concentração plasmática materna)	
Leptina	Manutenção da homeostasia energética; Sinalização da sensação de saciedade; Aumento da sensibilidade à insulina em células periféricas; Estimulação da lipólise e inibição da lipogénese; Atividade angiogénica.	Diminuída	(41)	Diminuída	(43)
		Inalterada	(35–40)	Aumentada	(44–46)
		Aumentada	(29–34)		
Adiponectina	Propriedades anti-inflamatórias, antiateroscleróticas e de aumento da sensibilidade à insulina.	Diminuída	(29,33,34,37, 64–74)	Diminuída	(44,46)
		Inalterada	(38,39,62,63)	Inalterada	(83)
Resistina	Homeostasia glicémica (?) – resultados controversos.	Diminuída	(105)	Inalterada	(55,106)
		Inalterada	(34,79,80,101, 102)		
		Aumentada	(103,104)		
Visfatina	Ação insulinoimética e anti-inflamatória; Promoção da adipogénese.	Diminuída	(119–121)	Aumentada	(83,127)
		Inalterada	(34,101)		
		Aumentada	(122–124)		
TNF- α e IL-6	Citocinas pró-inflamatórias; Inibição da síntese de adiponectina; Estimulação da lipólise; Estimulação da gluconeogénese (IL-6).	Aumentada	(33,63,126, 140–144)	Aumentada	(46,146, 148,149)
		Inalterada	(145)	Inalterada	(150)

CONCLUSÕES

A gravidez é um estado único, caracterizado por mudanças profundas no estado hormonal e metabólico da mulher. A insulina é um dos reguladores chave do metabolismo e alterações na sua sensibilidade periférica e na sua habilidade para controlar os níveis de glicose, teores de gordura e níveis proteicos durante a gravidez. Todavia, muitos dos mecanismos que estão por trás destes fenómenos permanecem por esclarecer.

As adipocinas têm vindo a ser apontadas como mediadores de insulinoresistência e possivelmente relacionados com o desenvolvimento de DG, apesar dos estudos existentes ainda serem controversos.

Tem sido atribuído à leptina um papel ativo na mobilização de reservas lípidas da mãe para o feto. Porventura discutível a sua relação com a DG, mais estudos são necessários para apurar a sua real significância nesta patologia, pois na literatura existem discrepâncias relevantes quando comparadas as grávidas diabéticas com as gestações de não diabéticas. Ainda assim, a expressão placentar da leptina parece estar aumentada na D, em condições de hipoxia e de inflamação.

A adiponectina parece ter maior concordância na literatura relativamente aos seus valores plasmáticos maternos na gravidez complicada por diabetes. Como atrás reportado, apesar de alguns estudos evidenciarem valores inalterados entre gestações controlo e gestações com DG, na sua maioria foi detetada uma expressão diminuída do seu gene placentar, assim como valores plasmáticos maternos diminuídos. Futuramente, poder-se-á investir nesta adipocina enquanto marcador precoce do desenvolvimento de DG.

O papel da resistina na gravidez parece estar relacionado com a diminuição da sensibilidade à insulina, no entanto, comparando gravidezes com DG com gestações normais, existem na literatura dados divergentes, mas a maioria aponta para valores inalterados.

A visfatina parece ter um papel autócrino e ação insulinomimética durante a gravidez, apesar de este assunto ainda estar em discussão. Também aqui existem resultados contraditórios.

As citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 apresentam-se com valores aumentados na gravidez, associando-se à insulinoresistência que se desenvolve. A maioria dos estudos detetou valores plasmáticos maternos elevados em situações de DG, provavelmente devido ao *stress* oxidativo e às alterações inflamatórias induzidas pela hiperglicemia.

Outras patologias parecem estar relacionadas com as adipocinas maternas e fetais, nomeadamente a RCIU. Nesta entidade, o desenvolvimento do tecido adiposo no feto está

alterado e isso pode levar à desregulação das adipocinas, o que pode constituir um marcador importante na predição de doença no adulto. Daí a importância de se explorar a fisiologia destas adipocinas nos estádios precoces da vida, assim como os fatores que perturbam o balanço das mesmas no organismo, pelas suas consequências patológicas a longo prazo. Infelizmente os resultados publicados são ainda poucos e contraditórios no que toca às alterações das adipocinas em situações de RCIU.

Relativamente à leptina, há disparidade nos níveis plasmáticos encontrados, mas parece existir maior correspondência entre RCIU e aumento da sua concentração plasmática.

No caso da adiponectina permanece a dúvida se os seus níveis se encontram diminuídos ou inalterados, sendo que estes aparentam estar diminuídos tanto em bebés leves para a idade gestacional como na RCIU.

A resistina não parece ter um papel regulador na RCIU, dado que permanece inalterada durante a gestação.

Os valores plasmáticos maternos de visfatina parecem estar elevados em situações de RCIU, mas é preciso apurar melhor este dado.

Por último, o TNF- α e a IL-6 parecem ter os seus níveis elevados em gestações com RCIU e insuficiência placentar, podendo por isso pensar-se em utilizar estas adipocinas como marcadores desta situação patológica.

Apesar da maioria das grávidas com DG não evoluir para DM tipo 2 depois do parto, estas têm risco acrescido. Portanto, os recém-nascidos com RCIU têm risco acrescido de virem a sofrer de patologias metabólicas ao longo da vida. Por isso, a investigação da relação adipocinas – insulina – crescimento fetal, deve manter-se ativa pelo forte potencial em gerar terapêuticas alvo das adipocinas individualmente, ou modelação de vias regulatórias, com o objetivo de prevenir estas situações que acarretam consequências a longo prazo. Urge mais investigação nesta área, e sobretudo, maior concordância na linguagem e metodologia utilizada.

Após esta revisão bibliográfica, e dado que não existem dados portugueses, seria interessante apurar a nível local a concentração das adipocinas em gestações sem complicações e em situações de DG e de RCIU para obter resultados que poderiam ser acrescentados à já extensa literatura publicada, e definir critérios ou marcadores de risco para a vigilância destas gravidezes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov 6;83(5(suppl)):192–203.
2. Waki H, Tontonoz P. Endocrine Functions of Adipose Tissue. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2007 Feb;2(1):31–56.
3. Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jul;179(1):156–65.
4. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans*. 2001 May;29(Pt 2):57–63.
5. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod*. 2006 Feb;74(2):218–29.
6. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005 May;48(5):849–55.
7. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*. 2010 Feb;36(1):11–20.
8. Körner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, et al. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Nov 18;337(2):540–50.
9. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):313–21.
10. Crume TL, Scherzinger A, Stamm E, McDuffie R, Bischoff KJ, Hamman RF, et al. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: the EPOCH study. *Obes Silver Spring Md*. 2014 Feb;22(2):608–15.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425–32.
12. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001 May 24;411(6836):480–4.
13. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*. 1997 Dec 4;390(6659):521–5.
14. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002 Jan 17;415(6869):339–43.
15. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Jun;280(6):E827–47.
16. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1568–75.
17. Zelissen PMJ, Stenlof K, Lean MEJ, Fogteloo J, Keulen ETP, Wilding J, et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Nov;7(6):755–61.

18. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997 Sep;3(9):1029–33.
19. Lo H-C, Tsao L-Y, Hsu W-Y, Chen H-N, Yu W-K, Chi C-Y. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2002 Aug;18(7-8):604–8.
20. Stoll-Becker S, Kreuder J, Reiss I, Etspüler J, Blum WF, Gortner L. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. *Klin Pädiatr.* 2003 Feb;215(1):3–8.
21. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Apr;80(1):8–15.
22. Grosfeld A, Andre J, Hauguel-De Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem.* 2002 Nov 8;277(45):42953–7.
23. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, et al. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem.* 1996 Feb 2;271(5):2365–8.
24. Lepercq J, Guerre-Millo M, André J, Caüzac M, Hauguel-de Mouzon S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(3):151–5.
25. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2000 Aug;6(8):763–9.
26. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar;84(3):1145–8.
27. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep 1;161(3):381–9.
28. Greil H. Patterns of sexual dimorphism from birth to senescence. *Coll Antropol.* 2006 Sep;30(3):637–41.
29. Atègbo J-M, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):4137–43.
30. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Biegelmayer C, Schneider B, Ludvik B, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia.* 2001 Feb;44(2):164–72.
31. Yilmaz O, Kucuk M, Ilgin A, Dagdelen M. Assessment of insulin sensitivity/resistance and their relations with leptin concentrations and anthropometric measures in a pregnant population with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2010 Apr;24(2):109–14.
32. Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H. Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;50(2):149–53.
33. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine.* 2012 Apr;58(1):14–9.
34. Boyadzhieva M, Atanasova I, Zacharieva S, Kedikova S. Adipocytokines during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and healthy controls. *J Endocrinol Invest.* 2013 Dec;36(11):944–9.

35. Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1539–44.
36. Mokhtari M, Hashemi M, Yaghmaei M, Naderi M, Shikhzadeh A, Ghavami S. Evaluation of the serum leptin in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus in Zahedan, southeast Iran. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Sep;284(3):539–42.
37. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sep;93(3):350–6.
38. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puella E, Galvan R, et al. Relationship Between Circulating Adipokines and Insulin Resistance During Pregnancy and Postpartum in Women with Gestational Diabetes. *Arch Med Res*. 2011 May;42(4):318–23.
39. Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *J Int Med Res*. 2012;40(2):583–9.
40. Maple-Brown L, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4148–55.
41. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1999 Aug;16(8):656–62.
42. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998 May;47(5):847–50.
43. Yildiz L, Avci B, Ingeç M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2002 Nov;40(11):1114–7.
44. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, et al. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2008 Mar;158(3):343–8.
45. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2003 Sep;102(3):535–43.
46. Visentin S, Lapolla A, Londero AP, Cosma C, Dalfrà M, Camerin M, et al. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple. *BioMed Res Int*. 2014;2014:401595.
47. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1288–95.
48. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996 May 3;271(18):10697–703.
49. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2;257(1):79–83.
50. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar;316(2):129–39.
51. Schöndorf T, Maiworm A, Emmison N, Forst T, Pfützner A. Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. *Clin Lab*. 2005;51(9-10):489–94.

52. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1930–5.
53. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, García-Caballero T, et al. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4276–86.
54. Lord E, Ledoux S, Murphy BD, Beaudry D, Palin MF. Expression of adiponectin and its receptors in swine. *J Anim Sci.* 2005 Mar;83(3):565–78.
55. Struwe E, Berzl GM, Schild RL, Dötsch J. Gene expression of placental hormones regulating energy balance in small for gestational age neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jan;142(1):38–42.
56. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2006 Jul;49(7):1677–85.
57. O’Sullivan AJ, Kriketos AD, Martin A, Brown MA. Serum adiponectin levels in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25(3):193–203.
58. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007 Feb;27(2):77–81.
59. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Oct;61(4):418–23.
60. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5656–60.
61. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):4031–6.
62. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005 Sep;186(3):457–65.
63. McLachlan KA, O’Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Apr;22(2):131–8.
64. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Meitzner K, Abou-Dakn M, Graf K, Kintscher U, et al. Gestational Diabetes Mellitus Causes Changes in the Concentrations of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein and Other Adipocytokines in Cord Blood. *Diabetes Care.* 2011 Sep 1;34(9):2061–6.
65. Park S, Kim M-Y, Baik SH, Woo J-T, Kwon YJ, Daily JW, et al. Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma visfatin and adiponectin levels independent of prepregnancy BMI. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Feb;67(2):196–201.
66. Ballesteros M, Simón I, Vendrell J, Ceperuelo-Mallafre V, Miralles RM, Albaiges G, et al. Maternal and cord blood adiponectin multimeric forms in gestational diabetes mellitus: a prospective analysis. *Diabetes Care.* 2011 Nov;34(11):2418–23.
67. Matuszek B, Burska A, Leszczyńska-Gorzelak B, Donica H, Nowakowski A. Comparative analysis of adiponectin isoform distribution in pregnant women with gestational diabetes mellitus and after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Aug;92(8):951–9.
68. Ramirez VI, Miller E, Meireles CL, Gelfond J, Krummel DA, Powell TL. Adiponectin and IGFBP-1 in the development of gestational diabetes in obese mothers. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;2(1):e000010.

69. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Mar;66(3):447–53.
70. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszás E, Palik E, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):274–5.
71. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Apr;83(4):341–7.
72. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):799–800.
73. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2306–11.
74. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2120–4.
75. Tsai P-J, Yu C-H, Hsu S-P, Lee Y-H, Huang I-T, Ho S-C, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2005 Dec;21(11-12):1095–9.
76. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1721–7.
77. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Oct;14(5):447–55.
78. Gao X, Yang H, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Apr 20;121(8):701–5.
79. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):407–11.
80. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, Marita A, Bryant VJ, Hiscock R, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2008 Sep;45(3):157–65.
81. Ferreira AFA, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Apr;57(4):609–13.
82. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Ménard J, Ardilouze J-L, Perron P, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1577–83.
83. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, Tönnessen P, Faber R, Stepan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Mar;66(3):434–9.
84. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307–12.
85. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*. 2003 Aug;11(8):997–1001.
86. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5452–5.

87. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012 Feb;165(3):622–32.
88. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004 Feb 20;303(5661):1195–8.
89. Qi Y, Nie Z, Lee Y-S, Singhal NS, Scherer PE, Lazar MA, et al. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3083–90.
90. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(2):232–9.
91. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology*. 2005 Jan;146(1):273–9.
92. Satoh H, Nguyen MTA, Miles PDG, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(2):224–31.
93. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Jul;42(1):62–6.
94. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2330–3.
95. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005 May 1;174(9):5789–95.
96. Bhalla V, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Butler J. Serum resistin: physiology, pathophysiology and implications for heart failure. *Biomark Med*. 2010 Jun;4(3):445–52.
97. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1394–7.
98. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, et al. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *J Perinat Med*. 2007;35(6):513–21.
99. Ng P-C, Lee CH, Lam CWK, Chan IHS, Wong E, Fok TF. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res*. 2005 Oct;58(4):725–30.
100. Lee JH, Bullen JW, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Mar;288(3):E625–32.
101. Karatas A, Tunçay İşikkent N, Özlü T, Demirin H. Relationship of maternal serum resistin and visfatin levels with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2014 May;30(5):355–8.
102. Nanda S, Poon LCY, Muhaisen M, Acosta IC, Nicolaidis KH. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks’ gestation in normal and pathological pregnancies. *Metabolism*. 2012 May;61(5):699–705.
103. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Aug;67(2):208–11.
104. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovsky M, Szöcs A, Winkler G, et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun;76(3):351–7.
105. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabaté M, Broch M, Fernández-Real J-M, et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2008 Feb;158(2):173–8.

106. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Hassiakos D, et al. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Neonatology*. 2008;93(3):153–7.
107. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):426–30.
108. Retnakaran R, Youn B-S, Liu Y, Hanley AJG, Lee NS, Park JW, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):885–93.
109. Arner P. Visfatin--a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):28–30.
110. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005 Aug;11(8):344–7.
111. Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):295–9.
112. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008 Jan;38(1):71–2.
113. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2911–6.
114. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3165–70.
115. Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides*. 2008 Aug;29(8):1382–9.
116. Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):413–8.
117. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I, Margeli A, Boutsiadis A, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem*. 2007 Aug;53(8):1477–83.
118. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Apr;96(4):526–9.
119. Akturk M, Altinova AE, Mert I, Buyukkagnici U, Sargin A, Arslan M, et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jul;31(7):610–3.
120. Chan T-F, Chen Y-L, Lee C-H, Chou F-H, Wu L-C, Jong S-B, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Jul;13(5):364–7.
121. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, et al. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1889–91.
122. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007 May;50(5):1033–7.

123. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med*. 2009;37(3):218–31.
124. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2006 May;110(5):605–9.
125. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol*. 2001 Apr;26(2):107–17.
126. Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajós P, et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 May;56(2):93–9.
127. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):e1314–8.
128. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87–91.
129. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. “Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005 May 21;365(9473):1817–20.
130. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):804–9.
131. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996 Feb 2;271(5249):665–8.
132. Ruan H, Miles PDG, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes*. 2002 Nov;51(11):3176–88.
133. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):278–301.
134. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4196–200.
135. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Mar;83(3):847–50.
136. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1154–9.
137. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1799–804.
138. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3338–42.
139. Makino T, Noguchi Y, Yoshikawa T, Doi C, Nomura K. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg*. 1998 Dec;85(12):1658–62.

140. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2207–13.
141. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007 Mar;23(3):161–5.
142. Kinalski M, Telejko B, Kuźmicki M, Kretowski A, Kinalska I. Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2005 Jul;37(7):450–4.
143. Salmi AA, Zaki NMN, Zakaria R, Nor Aliza AG, Rasool AHG. Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus. *VASA Z Für Gefässkrankh*. 2012 Mar;41(2):96–104.
144. Korkmazer E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;35(2):142–5.
145. Kleiblova P, Dostalova I, Bartlova M, Lacinova Z, Ticha I, Krejci V, et al. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jan 15;314(1):150–6.
146. Bartha JL, Romero-Carmona R, Comino-Delgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Dec;82(12):1099–102.
147. Seremak-Mrozikiewicz A, Dubiel M, Drews K, Gudmundsson S, Mrozikiewicz PM. TNF-alpha gene polymorphism and fetal Doppler velocimetry in intrauterine growth restriction. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Aug;29(4):493–9.
148. Holcberg G, Huleihel M, Sapir O, Katz M, Tsadkin M, Furman B, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Jan;94(1):69–72.
149. Stallmach T, Hebisch G, Joller H, Kolditz P, Engelmann M. Expression pattern of cytokines in the different compartments of the feto-maternal unit under various conditions. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(6):1573–80.
150. Opsjøn SL, Austgulen R, Waage A. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995 Jan;74(1):19–26.
151. Kilani RT, Mackova M, Davidge ST, Winkler-Lowen B, Demianczuk N, Guilbert LJ. Endogenous tumor necrosis factor alpha mediates enhanced apoptosis of cultured villous trophoblasts from intrauterine growth-restricted placentae. *Reprod Camb Engl*. 2007 Jan;133(1):257–64.